**ANNEXE I**
**RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DE LA SPECIALITE

TAXOTERE® (docétaxel) 20mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les flacons unidose de TAXOTERE® contiennent du docétaxel sous forme trihydraté correspondant à 20 mg de docétaxel (anhydre) dans 0,5 ml de polysorbate 80. La solution visqueuse contient 40 mg/ml de docétaxel (anhydre).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Préparation à diluer pour usage parentéral et solvant.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TAXOTERE®(docétaxel) en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique :

a) résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique

b) en rechute en cours de traitement adjuvant.

La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline.

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration des cytostatiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un spécialiste qualifié en oncologie.

### 4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

**POSOLOGIE RECOMMANDÉÉ :**

La posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m² administrés en une perfusion d'une heure toutes les trois semaines (cf. **"MODE D'EMPLOI ET INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION"**).
Les patients doivent être surveillés plus particulièrement pendant la première et la seconde perfusion du docétaxel en raison du risque de réactions d'hypersensibilité (cf. **"MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI").**

Une prémédication par un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

**AJUSTEMENT POSOLOGIQUE :**

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1.500/$mm^3$. Chez les patients ayant présenté, pendant le traitement, une neutropénie fébrile, un nombre de neutrophiles inférieur à 500/$mm^3$ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose du docétaxel doit être réduite de 100 mg/$m^2$ à 75 mg/$m^2$. Si ces réactions persistent à 75 mg/$m^2$, la posologie doit être réduite de 75 mg/$m^2$ à 55 mg/$m^2$ ou le traitement doit être interrompu.

**POPULATIONS A RISQUE :**

**Insuffisant hépatique :**
D'après les études pharmacocinétiques, chez les patients présentant une augmentation des transaminases [ASAT (SGOT) et/ou ALAT (SGPT)] supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et une augmentation des taux de phosphatases alcalines dépassant 2,5 fois la LSN, la dose recommandée du docétaxel est de 75 mg/$m^2$ (cf. **" MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI" et "PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES"**). Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des ALAT et ASAT > 3,5 fois la LSN associées à des phosphatases alcalines > 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

**Enfants :** La tolérance et l'efficacité du docétaxel chez l'enfant n'ont pas été établies.

**Sujets âgés :** Au vue des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

## 4.3. CONTRE-INDICATIONS

Le docétaxel est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité sévère au docétaxel ou au polysorbate 80.

Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est < 1.500/$mm^3$.

Le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite.

Le docétaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère en l'absence de données disponibles (cf. **"MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI"** et **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION").**

## 4.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Une prémédication par un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours, débutant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). De graves réactions d'hypersensibilité, caractérisées par une hypotension, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, ont été observées chez 5,3 % des patients traités par docétaxel sans prémédication.

**HEMATOLOGIE**

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé après une durée médiane de 8 jours mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté $\geq$ 1.500/mm$^3$. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

En cas de neutropénie sévère (< 500/mm$^3$ durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose pour les cures suivantes ou d'utiliser des mesures symptomatiques appropriées.

**REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE**

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusions. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel, pour cette raison un matériel médical doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

**REACTIONS CUTANEES**

Des cas d'érythèmes essentiellement localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'oedème et suivis de desquamation ont été observés. Chez 5,9 % des patients, des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel ont été observés. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). Aucune épidermolyse bulleuse n'a été observée.

**RETENTION HYDRIQUE**

Une prémédication par un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours, débutant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut diminuer l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

Les patients présentant une rétention hydrique sévère tels que pleurésie, péricardite et ascite devront être particulièrement surveillés.

**PATIENTS AVEC INSUFFISANCE HEPATIQUE**

Chez les patients traités par 100 mg/m$^2$ de docétaxel et qui ont des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables tels que décès toxiques (incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales), neutropénies fébriles, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients avec un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m$^2$ et un bilan complet de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début du traitement et avant chaque cure. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

Chez les patients avec une bilirubinémie > LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

**SYSTEME NERVEUX**

L'apparition de neuropathies périphériques sévères a été observée chez 4,1 % des patients et impose une réduction de la dose. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

**DIVERS**

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

## 4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Les interactions du docétaxel avec d'autres médicaments n'ont pas été formellement étudiées dans le cadre d'études cliniques.

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent, ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, la terfénadine, le kétoconazole, l'érythromycine et la troléandomycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 95 %). Bien que les interactions éventuelles in vivo du docétaxel et de composés administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés au protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

## 4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et foetotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres agents cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages foetaux quand il est administré à la femme enceinte. En conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté, durant le traitement par le docétaxel.

## 4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Le docétaxel n'influence pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables dont l'imputabilité au traitement par le docétaxel est possible ou probable ont été analysés sur une population de 1312 patients avec une fonction hépatique normale à l'état basal ayant reçu une dose initiale planifiée de 100 mg/m$^2$ en une perfusion d'une heure indépendamment de la prémédication.. Les patients ont été inclus dans 36 essais de phase II conduits en Europe et en Amérique du Nord (514 patientes atteintes de cancer du sein et 798 patients atteints d'autres types de tumeur).

#### HEMATOLOGIE

Une neutropénie réversible et non cumulative a été l'effet indésirable le plus fréquent du docétaxel (chez les patients n'ayant pas reçu de G-CSF). Le jour médian d'apparition du nadir était le 7ème jour et la durée médiane de neutropénie sévère (< 500/mm$^3$) était de 7 jours. Des neutropénies sévères sont apparues dans 56,4 % des cycles (76,4 % des patients) et ont duré plus de 7 jours dans 3,5 % des cycles évaluables.

Une fièvre était associée à la neutropénie (< 500/mm$^3$) chez 11,8 % des patients (3 % des cycles) et l'incidence des infections sévères associées à un nombre de neutrophiles < 500/mm$^3$ était de 4,6 % des patients (1,2 % des cycles). Des épisodes infectieux ont été retrouvés chez 20 % des patients (6 % des cycles) et étaient sévères (incluant des cas de septicémie et de pneumonie) chez 5,7 % des patients (1,4 % des cycles) entraînant le décès chez 1,7 % des patients traités.

Une thrombopénie (< 100.000/mm$^3$) a été rapportée chez 7,8 % des patients. Des épisodes hémorragiques ont été observés dans 2,4 % des cas et ont été rarement associés à une thrombopénie sévère (< 50.000/mm$^3$).

Une anémie (Hb < 11 g/dl) a été observée chez 90,4 % des patients. Ce phénomène a été sévère (Hb < 8 g/dl) chez 8,9 % d'entre eux.

#### REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Des réactions d'hypersensibilité se sont produites chez 25,9 % des patients (9,4 % des cycles) généralement dans les minutes suivant le début de la perfusion du docétaxel et étaient généralement légères à modérées.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: bouffées vasomotrices, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frissons.

Des réactions sévères caractérisées par hypotension et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé ont été observés chez 5,3 % des patients. Elles ont disparu après l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique.

**REACTIONS CUTANEES**

Des réactions cutanées réversibles ont été observées chez 56,6 % des patients et étaient généralement considérées comme légères à modérées. 73 % de ces effets étaient réversibles dans les 21 jours. Il s'agissait d'éruptions principalement localisées aux pieds, aux mains et également aux bras, au visage ou au thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Elles avaient disparu avant la perfusion suivante et n'ont eu aucun caractère invalidant. Des effets sévères tels qu'une éruption suivie de desquamation ont été rapportés moins fréquemment (5,9 % des patients),. La suspension ou l'arrêt du traitement par le docétaxel n'a été qu'occasionnellement nécessaire.

27,9 % des patients ont présenté une hypopigmentation ou une hyperpigmentation des ongles ; une douleur et une onycholyse ont parfois été rapportées (2,6 % des patients).

**RETENTION HYDRIQUE**

Une rétention hydrique a été rapportée chez 50 % des patients (5,3 % de cas sévères) ayant reçu la la prémédication recommandée comparé à 81,6 % des patients (22,4 % de cas sévère) n'ayant pas reçu la prémédication.. Des manifestations de type oedème périphérique, ou moins fréquemment des pleurésies, péricardites, ascites, larmoiement avec ou sans conjonctivite et gain de poids ont été rapportés. Les oedèmes périphériques débutent généralement aux extrémités inférieures et peuvent se généraliser avec un gain de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et sévérité. L'apparition de la rétention hydrique modérée et sévère est retardée (dose cumulative médiane : 745,6 mg/m$^2$) chez les patients ayant reçu la prémédication recommandée par rapport aux patients qui ne l'ont pas reçue (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m$^2$) ; toutefois cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de chimiothérapie. L'arrêt du traitement est intervenu chez 2 % des patients traités avec la prémédication recommandée. Le temps médian de réversibilité de la rétention hydrique était de 29 semaines (extrêmes 0 à 42+ semaines) chez les patients recevant la prémédication recommandée.
La rétention hydrique n'a pas été accompagnée d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydration a rarement été rapportée en association à la rétention hydrique.

**MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES**

Des manifestations gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales ont été rapportées chez respectivement 40,5 %, 24,5 %, 40,6 % et 7,3 % des patients traités respectivement avec une incidence de réactions sévères de 4 %, 3 %, 4 % et 1 %. L'anorexie a été rapportée chez 16,8 % des patients et était rarement sévère. La constipation a été rapportée chez 9,3 % des patients (0,2 % de cas sévères).
Stomatite et œsophagite ont été rapportées chez 41,8 % des patients (5,3 % de cas sévères) et 1 % des patients (0,4 % de cas sévère) respectivement. Des modifications du goût ont été rapportées chez 10,1 % des patients (0,07 % de cas sévères).
Des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 1,4 % des patients (0,3 % de cas sévères).

**MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES**

Des signes neurosensoriels légers à modérés caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses, parfois à type de brûlure, ont été rapportés chez 45,9 % des patients. Ils ont été jugés sévères dans 4,1 % des cas.

Des manifestations neuromotrices principalement caractérisées par une faiblesse ont été rapportées chez 13,8 % des patients, elles ont été sévères dans 4 % des cas.

Les effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois chez 35,3 % des patients atteints de neurotoxicité pour lesquels les données étaient disponibles.

**MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES**

Une hypotension est survenue chez 3,8 % des patients et a nécessité un traitement symptomatique dans 0,7 % des cas. Des dysrythmies sont survenues chez 4,1 % des patients et étaient sévères dans 0,7 % des cas. D'autres manifestations cardio-vasculaires significatives se sont produites incluant des cas d'hypertension (2,4 % des patients) ou d'insuffisance cardiaque (0,46 % des patients) ; la relation entre ces réactions et l'administration du docétaxel n'a pas été clairement établie.

**REACTIONS AU SITE DE PERFUSION**

Les réactions au site de perfusion sont généralement restées mineures et sont apparues chez 5,6 % des patients. Il s'agissait d'hyperpigmentation, d'inflammation, de rougeur ou de sécheresse de la peau, de phlébite ou d'extravasation et de tuméfaction de la veine.

**MANIFESTATIONS HEPATIQUES**

Une élévation de l'ASAT (SGOT), de l'ALAT (SGPT), de la bilirubine et des phosphatases alcalines à des valeurs dépassant 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée chez moins de 5 % des patients.

**AUTRES MANIFESTATIONS**

Une alopécie a été observée chez 79 % des patients mais a été jugée sévère dans environ 67 % des cas. L'alopécie a été réversible chez 13 % des patients pour lesquels les données étaient disponibles avec un temps médian de récupération de 22 semaines suivant la perte initiale de cheveux. Une asthénie est apparue chez 62,6 % des patients et étaient sévère chez 11,2 % des cas. Les arthralgies et les myalgies ont concerné respectivement 8,6 % et 20 % des patients, elles ont généralement été considérées comme mineures à modérées. Une dyspnée a été rapportée chez 16,1 % des patients (2,7 % de cas sévères) et était fréquemment associée à des réactions d'hypersensibilité aiguë, des infections respiratoires et des complications pulmonaires chez les patients cancéreux.
Une douleur généralisée ou localisée a été observée chez 16,5 % des patients et était sévère dans 0,8 % des cas. Une douleur au niveau de la poitrine a été rapportée chez 4,5 % des patients (0,4 % de cas sévères) sans complication cardiaque ou respiratoire.

## 4.9. SURDOSAGE

Deux observations de surdosage ont été rapportées. Dans un cas, le patient avait reçu 150 mg/m$^2$ et dans l'autre 200 mg/m$^2$ du docétaxel, en une perfusion d'une heure. Dans les deux cas, les sujets ont récupéré après une phase de neutropénie sévère, d'asthénie modérée, de réactions cutanées et de légères paresthésies.
En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. Les principales complications prévisibles se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmaco-thérapeutique : cytostatique - code ATC : L01CD.

#### 5.1.1. DONNEES PRECLINIQUES

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

*In vitro*, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.
Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine-*p* codée par le gène de multirésistance.
*In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

#### 5.1.2. DONNEES CLINIQUES

**CANCER DU SEIN**

Six études de phase II ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique. Au total, 117 patientes n'avaient jamais reçu de chimiothérapie (non prétraitées) et 111 avaient reçu une chimiothérapie antérieure (prétraitées), dont 83 ont connu une progression de leur maladie pendant le traitement par anthracycline (anthracycline-résistantes). Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré à la dose de 100 mg/m$^2$ en une perfusion d'une heure toutes les 3 semaines.

Le pourcentage de réponse globale (RG) était de 56 % chez les patientes résistantes aux anthracyclines avec un taux de réponse complète (RC) de 4,4 %. Un pourcentage de RG de 46 % a été observé chez les patientes réfractaires aux anthracyclines avec un taux de RC de 7,3 %. La durée de réponse médiane était de 27 semaines chez les patientes résistantes aux anthracyclines. La durée moyenne de la réponse a été de 27 semaines chez les patientes résistantes aux anthracyclines et de 28 semaines chez les patientes réfractaires aux anthracyclines. La survie médiane était de 11 mois chez les patientes résistantes aux anthracyclines.

Le pourcentage de réponses était élevé chez les patientes présentant des métastases viscérales, 53,1 % chez 49 patientes résistantes aux anthracyclines.

Chez les patientes résistantes aux anthracyclines, un taux de réponse significatif de 40 % a été observé chez les patientes présentant des métastases hépatiques et un taux de réponse de 63,2 % a été observé chez les patients présentant des tumeurs des tissus mous.

Cependant, en raison du manque de données d'essais cliniques randomisés comparatifs, le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi.

## 5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m$^2$, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases $\alpha$, ß et $\gamma$, respectivement. La diminution rapide initiale reflète la distribution vers les compartiments périphériques et la phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente de ces compartiments. Après administration d'une dose de 100 mg/m2, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m2 et 113 l.

Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au $C^{14}$ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq$ 1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines (> 2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27 % (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

## 5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO-$K_1$ ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. EXCIPIENTS

Chaque ml de solution de docétaxel contient 40 mg de docétaxel anhydre et 1040 mg de polysorbate 80 et chaque ml de solvant contient 13% d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

### 6.2. INCOMPATIBILITES

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour.

### 6.3. DUREE DE CONSERVATION

Les flacons de TAXOTERE® préparation à diluer pour usage parentéral doivent être conservés au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Dans ces conditions, la durée de conservation est de 12 mois pour TAXOTERE® 20 mg. La congélation n'a pas d'effet néfaste sur le produit.

### 6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur et à l'abri de la lumière.

### 6.5. NATURE ET CONTENANCE DU RECIPIENT

**FLACON DE TAXOTERE 20 mg :**
Le flacon de TAXOTERE 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique vert.
Le flacon de TAXOTERE 20 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.
Chaque flacon de TAXOTERE 20 mg contient 0,59 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 23,6 mg de docétaxel. Ce volume a été établi pendant le développement de TAXOTERE pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du prémélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et "au volume mort". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de TAXOTERE que le volume minimal extractible de prémélange de 2 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 20 mg par flacon.

**FLACON DE SOLVANT POUR TAXOTERE 20 mg**
Le flacon de solvant pour TAXOTERE 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique translucide.
La composition du solvant pour TAXOTERE est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans l'eau pour préparations injectables. Chaque flacon de solvant pour TAXOTERE 20 mg contient 1,83 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de TAXOTERE 20 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au flacon de TAXOTERE assure au prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

**TAXOTERE (docétaxel) 20 mg**
Chaque boîte contient un flacon unidose de TAXOTERE (docétaxel) équivalent à 20 mg de docétaxel (anhydre) dans 0,5 ml de polysorbate 80 (rempli à 23,6 mg/0,59 ml) et un flacon de solvant pour TAXOTERE unidose contenant 1,83 ml d'une solution à 13 % m/m d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

## 6.6. MODE D'EMPLOI ET INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION

**RECOMMANDATION POUR UNE MANIPULATION SURE**

TAXOTERE® est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

**PREPARATION DU TAXOTERE®**

**a) Préparation du prémélange de TAXOTERE®(10 mg de docétaxel/ml)**

Sortir du réfrigérateur le nombre requis de boîtes de TAXOTERE® et laisser reposer pendant 5 minutes.

Pour chaque flacon de TAXOTERE® extraire la totalité du solvant correspondant au flacon de TAXOTERE® à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de façon aseptique.
Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de TAXOTERE® correspondant.

Enlever la seringue et l'aiguille et agiter manuellement le mélange pendant 15 secondes.

Laisser reposer le flacon de solution de prémélange pendant 5 minutes et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide. (La formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament).

La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et est stable 8 heures au réfrigérateur ou à température ambiante.

**b) Préparation de la solution à perfuser**

Plus d'un flacon de prémélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient exprimée en mg, extraire de façon aseptique, le volume correspondant de solution de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre appropriée de flacons de solution de prémélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple une posologie de 140 mg en docétaxel demandera 14 ml de solution de prémélange.

Injecter la quantité de volume de la solution de prémélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5 % soit une solution de chlorure à 0,9 %. Si une dose supérieure à 240 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,9 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La solution à perfuser de TAXOTERE® doit être administrée dès que possible, de façon aseptique, après sa préparation en perfusion d'une heure, à température ambiante et dans les conditions normales de lumière.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de TAXOTERE® doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

**ELIMINATION DES DECHETS**

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de TAXOTERE® doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/95/002/001

## 9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT

27 novembre 1995

## 10. DATE DE LA REVISION DU TEXTE

## 1. DENOMINATION DE LA SPECIALITE

TAXOTERE® (docétaxel) 80mg

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les flacons unidose de TAXOTERE® contiennent du docétaxel sous forme trihydraté correspondant à 80 mg de docétaxel (anhydre) dans 2 ml de polysorbate 80. La solution visqueuse contient 40 mg/ml de docétaxel (anhydre).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Préparation à diluer pour usage parentéral et solvant.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TAXOTERE®(docétaxel) en monothérapie est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique :

a) résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique

b) en rechute en cours de traitement adjuvant.

La chimiothérapie cytotoxique a dû comporter une anthracycline.

L'utilisation du docétaxel doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration des cytostatiques et le docétaxel doit être administré sous contrôle d'un spécialiste qualifié en oncologie.

### 4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

**POSOLOGIE RECOMMANDÉÉ :**

La posologie recommandée du docétaxel en monothérapie est de 100 mg/m² administrés en une perfusion d'une heure toutes les trois semaines (cf. **"MODE D'EMPLOI ET INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION"**).
Les patients doivent être surveillés plus particulièrement pendant la première et la seconde perfusion du docétaxel en raison du risque de réactions d'hypersensibilité (cf. **"MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI").**

Une prémédication par un corticostéroïde oral, tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple : 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours en commençant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

**AJUSTEMENT POSOLOGIQUE :**

Le docétaxel ne doit pas être administré tant que le nombre de neutrophiles est inférieur à 1.500/$mm^3$. Chez les patients ayant présenté, pendant le traitement, une neutropénie fébrile, un nombre de neutrophiles inférieur à 500/$mm^3$ pendant plus d'une semaine, des réactions cutanées sévères ou répétées ou une neuropathie périphérique sévère, la dose du docétaxel doit être réduite de 100 mg/$m^2$ à 75 mg/$m^2$. Si ces réactions persistent à 75 mg/$m^2$, la posologie doit être réduite de 75 mg/$m^2$ à 55 mg/$m^2$ ou le traitement doit être interrompu.

**POPULATIONS A RISQUE :**

**Insuffisant hépatique :**
D'après les études pharmacocinétiques, chez les patients présentant une augmentation des transaminases [ASAT (SGOT) et/ou ALAT (SGPT)] supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et une augmentation des taux de phosphatases alcalines dépassant 2,5 fois la LSN, la dose recommandée du docétaxel est de 75 mg/$m^2$ (cf. **" MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI" et "PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES"**). Chez les patients avec une bilirubinémie supérieure à la LSN et/ou des ALAT et ASAT > 3,5 fois la LSN associées à des phosphatases alcalines > 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf s'il est strictement indiqué.

**Enfants :** La tolérance et l'efficacité du docétaxel chez l'enfant n'ont pas été établies.

**Sujets âgés :** Au vue des données de pharmacocinétique de population, aucune précaution particulière n'est à prendre chez le sujet âgé.

## 4.3. CONTRE-INDICATIONS

Le docétaxel est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité sévère au docétaxel ou au polysorbate 80.

Le docétaxel ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre initial de neutrophiles est < 1.500/$mm^3$.

Le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte ou qui allaite.

Le docétaxel ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère en l'absence de données disponibles (cf. **"MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI"** et **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION").**

## 4.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Une prémédication par un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours, débutant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut réduire l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). De graves réactions d'hypersensibilité, caractérisées par une hypotension, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, ont été observées chez 5,3 % des patients traités par docétaxel sans prémédication.

**HEMATOLOGIE**

La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent observé avec le docétaxel. Le nadir a été observé après une durée médiane de 8 jours mais cet intervalle peut être plus court chez les patients prétraités. Une surveillance fréquente de la formule sanguine doit être exercée chez tous les patients traités par le docétaxel. Le traitement par le docétaxel ne doit pas être repris tant que le nombre de neutrophiles n'est pas remonté ≥ 1.500/mm3. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

En cas de neutropénie sévère (< 500/mm3 durant 7 jours ou plus) pendant une cure de docétaxel, il est recommandé de réduire la dose pour les cures suivantes ou d'utiliser des mesures symptomatiques appropriées.

**REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE**

Les patients doivent être strictement surveillés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité, particulièrement pendant la première et la seconde perfusions. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans les minutes qui suivent le début d'une perfusion du docétaxel, pour cette raison un matériel médical doit être disponible pour traiter l'hypotension et le bronchospasme. Les manifestations mineures, comme les bouffées vasomotrices ou les réactions cutanées localisées, ne justifient pas l'interruption du traitement. En revanche, les réactions sévères, telles une hypotension sévère, un bronchospasme ou un rash/érythème généralisé, imposent l'arrêt immédiat du docétaxel et l'instauration d'un traitement symptomatique. Le docétaxel ne doit pas être réadministré aux patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères.

**REACTIONS CUTANEES**

Des cas d'érythèmes essentiellement localisés aux extrémités (paumes des mains et plantes des pieds), accompagnés d'oedème et suivis de desquamation ont été observés. Chez 5,9 % des patients, des symptômes sévères tels que des éruptions suivies de desquamation conduisant à l'interruption temporaire ou définitive du traitement par le docétaxel ont été observés. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). Aucune épidermolyse bulleuse n'a été observée.

**RETENTION HYDRIQUE**

Une prémédication par un corticostéroïde oral tel que la dexaméthasone à raison de 16 mg par jour (par exemple: 8 mg 2 fois par jour) pendant 5 jours, débutant la veille de la perfusion du docétaxel, sauf contre-indication, peut diminuer l'incidence et la sévérité de la rétention hydrique et la sévérité des réactions d'hypersensibilité (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

Les patients présentant une rétention hydrique sévère tels que pleurésie, péricardite et ascite devront être particulièrement surveillés.

**PATIENTS AVEC INSUFFISANCE HEPATIQUE**

Chez les patients traités par 100 mg/m² de docétaxel et qui ont des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieures à 1,5 fois la LSN ainsi que des phosphatases alcalines supérieures à 2,5 fois la LSN, le risque de développer des effets indésirables tels que décès toxiques (incluant septicémies et hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être fatales), neutropénies fébriles, infections, thrombocytopénies, stomatites et asthénie, est augmenté. En conséquence, la dose recommandée de docétaxel chez les patients avec un bilan de la fonction hépatique élevé (BFH) est de 75 mg/m$^2$ et un bilan complet de la fonction hépatique (BFH) doit être fait en début du traitement et avant chaque cure. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

Chez les patients avec une bilirubinémie > LSN et/ou des ALAT et ASAT 3,5 fois supérieures à la LSN avec des phosphatases alcalines supérieures à 6 fois la LSN, aucune réduction de dose ne peut être recommandée et le docétaxel ne devrait pas être administré sauf si il est strictement indiqué.

**SYSTEME NERVEUX**

L'apparition de neuropathies périphériques sévères a été observée chez 4,1 % des patients et impose une réduction de la dose. (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**).

**DIVERS**

Des mesures contraceptives doivent être prises en cours de traitement et poursuivies au moins trois mois après la fin de la cure.

## 4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Les interactions du docétaxel avec d'autres médicaments n'ont pas été formellement étudiées dans le cadre d'études cliniques.

Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du docétaxel peut être modifié par l'administration concomitante de composés qui induisent, inhibent, ou sont métabolisés par (et ceux inhibant de manière compétitive) le cytochrome P450-3A tels que : la ciclosporine, la terfénadine, le kétoconazole, l'érythromycine et la troléandomycine. La prudence s'impose donc en cas de traitement simultané par le docétaxel et l'un de ces composés du fait de la possibilité d'interactions significatives.

Le docétaxel se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 95 %). Bien que les interactions éventuelles in vivo du docétaxel et de composés administrés simultanément n'aient pas été étudiées formellement, les interactions *in vitro* avec des agents fortement liés au protéines, comme l'érythromycine, la diphenhydramine, le propranolol, la propafénone, la phénytoïne, les salicylés, le sulfaméthoxazole et le valproate de sodium, n'ont pas affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. La dexaméthasone n'a pas davantage affecté la liaison du docétaxel aux protéines plasmatiques. Le docétaxel n'a pas eu d'influence sur la liaison de la digitoxine.

## 4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

L'innocuité du docétaxel n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le docétaxel s'est révélé embryotoxique et foetotoxique chez le lapin et le rat, et réduire la fertilité chez le rat. Comme d'autres agents cytotoxiques, le docétaxel peut entraîner des dommages foetaux quand il est administré à la femme enceinte. En conséquent, le docétaxel ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer sous docétaxel doivent éviter toute grossesse et informer immédiatement le médecin si elles venaient à être enceintes

Le docétaxel est une substance lipophile mais le passage du docétaxel dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, étant donné les risques d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devra être arrêté, durant le traitement par le docétaxel.

## 4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Le docétaxel n'influence pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables dont l'imputabilité au traitement par le docétaxel est possible ou probable ont été analysés sur une population de 1312 patients avec une fonction hépatique normale à l'état basal ayant reçu une dose initiale planifiée de 100 mg/m² en une perfusion d'une heure indépendamment de la prémédication.. Les patients ont été inclus dans 36 essais de phase II conduits en Europe et en Amérique du Nord (514 patientes atteintes de cancer du sein et 798 patients atteints d'autres types de tumeur).

**HEMATOLOGIE**

Une neutropénie réversible et non cumulative a été l'effet indésirable le plus fréquent du docétaxel (chez les patients n'ayant pas reçu de G-CSF). Le jour médian d'apparition du nadir était le 7ème jour et la durée médiane de neutropénie sévère (< 500/mm$^3$) était de 7 jours. Des neutropénies sévères sont apparues dans 56,4 % des cycles (76,4 % des patients) et ont duré plus de 7 jours dans 3,5 % des cycles évaluables.

Une fièvre était associée à la neutropénie (< 500/mm$^3$) chez 11,8 % des patients (3 % des cycles) et l'incidence des infections sévères associées à un nombre de neutrophiles < 500/mm3 était de 4,6 % des patients (1,2 % des cycles). Des épisodes infectieux ont été retrouvés chez 20 % des patients (6 % des cycles) et étaient sévères (incluant des cas de septicémie et de pneumonie) chez 5,7 % des patients (1,4 % des cycles) entraînant le décès chez 1,7 % des patients traités.

Une thrombopénie (< 100.000/mm$^3$) a été rapportée chez 7,8 % des patients. Des épisodes hémorragiques ont été observés dans 2,4 % des cas et ont été rarement associés à une thrombopénie sévère (< 50.000/mm$^3$).

Une anémie (Hb < 11 g/dl) a été observée chez 90,4 % des patients. Ce phénomène a été sévère (Hb < 8 g/dl) chez 8,9 % d'entre eux.

**REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE**

Des réactions d'hypersensibilité se sont produites chez 25,9 % des patients (9,4 % des cycles) généralement dans les minutes suivant le début de la perfusion du docétaxel et étaient généralement légères à modérées.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: bouffées vasomotrices, éruptions avec ou sans prurit, sensation de constriction thoracique, lombalgies, dyspnée, fièvre ou frissons.

Des réactions sévères caractérisées par hypotension et/ou bronchospasme ou rash/érythème généralisé ont été observés chez 5,3 % des patients. Elles ont disparu après l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique.

**REACTIONS CUTANEES**

Des réactions cutanées réversibles ont été observées chez 56,6 % des patients et étaient généralement considérées comme légères à modérées. 73 % de ces effets étaient réversibles dans les 21 jours. Il s'agissait d'éruptions principalement localisées aux pieds, aux mains et également aux bras, au visage ou au thorax, et fréquemment associées à un prurit. Ces éruptions sont généralement survenues dans la semaine suivant la perfusion du docétaxel. Elles avaient disparu avant la perfusion suivante et n'ont eu aucun caractère invalidant. Des effets sévères tels qu'une éruption suivie de desquamation ont été rapportés moins fréquemment (5,9 % des patients),. La suspension ou l'arrêt du traitement par le docétaxel n'a été qu'occasionnellement nécessaire.

27,9 % des patients ont présenté une hypopigmentation ou une hyperpigmentation des ongles ; une douleur et une onycholyse ont parfois été rapportées (2,6 % des patients).

**RETENTION HYDRIQUE**

Une rétention hydrique a été rapportée chez 50 % des patients (5,3 % de cas sévères) ayant reçu la la prémédication recommandée comparé à 81,6 % des patients (22,4 % de cas sévère) n'ayant pas reçu la prémédication. Des manifestations de type oedème périphérique, ou moins fréquemment des pleurésies, péricardites, ascites, larmoiement avec ou sans conjonctivite et gain de poids ont été rapportés. Les oedèmes périphériques débutent généralement aux extrémités inférieures et peuvent se généraliser avec un gain de poids de 3 kg ou plus. La rétention hydrique est cumulative en incidence et sévérité. L'apparition de la rétention hydrique modérée et sévère est retardée (dose cumulative médiane: 745,6 mg/m$^2$) chez les patients ayant reçu la prémédication recommandée par rapport aux patients qui ne l'ont pas reçue (dose cumulative médiane : 489,7 mg/m$^2$) ; toutefois cette manifestation a été rapportée chez certains patients pendant les premiers cycles de chimiothérapie. L'arrêt du traitement est intervenu chez 2 % des patients traités avec la prémédication recommandée. Le temps médian de réversibilité de la rétention hydrique était de 29 semaines (extrêmes 0 à 42+ semaines) chez les patients recevant la prémédication recommandée.
La rétention hydrique n'a pas été accompagnée d'épisodes aigus d'oligurie ou d'hypotension. Une déshydration a rarement été rapportée en association à la rétention hydrique.

**MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES**

Des manifestations gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales ont été rapportées chez respectivement 40,5 %, 24,5 %, 40,6 % et 7,3 % des patients traités respectivement avec une incidence de réactions sévères de 4 %, 3 %, 4 % et 1 %. L'anorexie a été rapportée chez 16,8 % des patients et était rarement sévère. La constipation a été rapportée chez 9,3 % des patients (0,2 % de cas sévères).
Stomatite et œsophagite ont été rapportées chez 41,8 % des patients (5,3 % de cas sévères) et 1 % des patients (0,4 % de cas sévère) respectivement. Des modifications du goût ont été rapportées chez 10,1 % des patients (0,07 % de cas sévères).
Des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportées chez 1,4 % des patients (0,3 % de cas sévères).

**MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES**

Des signes neurosensoriels légers à modérés caractérisés par des paresthésies, des dysesthésies ou des sensations douloureuses, parfois à type de brûlure, ont été rapportés chez 45,9 % des patients. Ils ont été jugés sévères dans 4,1 % des cas.

Des manifestations neuromotrices principalement caractérisées par une faiblesse ont été rapportées chez 13,8 % des patients, elles ont été sévères dans 4 % des cas.

Les effets ont été spontanément réversibles dans les 3 mois chez 35,3 % des patients atteints de neurotoxicité pour lesquels les données étaient disponibles.

**MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES**

Une hypotension est survenue chez 3,8 % des patients et a nécessité un traitement symptomatique dans 0,7 % des cas. Des dysrythmies sont survenues chez 4,1 % des patients et étaient sévères dans 0,7 % des cas. D'autres manifestations cardio-vasculaires significatives se sont produites incluant des cas d'hypertension (2,4 % des patients) ou d'insuffisance cardiaque (0,46 % des patients) ; la relation entre ces réactions et l'administration du docétaxel n'a pas été clairement établie.

**REACTIONS AU SITE DE PERFUSION**

Les réactions au site de perfusion sont généralement restées mineures et sont apparues chez 5,6 % des patients. Il s'agissait d'hyperpigmentation, d'inflammation, de rougeur ou de sécheresse de la peau, de phlébite ou d'extravasation et de tuméfaction de la veine.

**MANIFESTATIONS HEPATIQUES**

Une élévation de l'ASAT (SGOT), de l'ALAT (SGPT), de la bilirubine et des phosphatases alcalines à des valeurs dépassant 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée chez moins de 5 % des patients.

**AUTRES MANIFESTATIONS**

Une alopécie a été observée chez 79 % des patients mais a été jugée sévère dans environ 67 % des cas. L'alopécie a été réversible chez 13 % des patients pour lesquels les données étaient disponibles avec un temps médian de récupération de 22 semaines suivant la perte initiale de cheveux. Une asthénie est apparue chez 62,6 % des patients et étaient sévère chez 11,2 % des cas. Les arthralgies et les myalgies ont concerné respectivement 8,6 % et 20 % des patients, elles ont généralement été considérées comme mineures à modérées. Une dyspnée a été rapportée chez 16,1 % des patients (2,7 % de cas sévères) et était fréquemment associée à des réactions d'hypersensibilité aiguë, des infections respiratoires et des complications pulmonaires chez les patients cancéreux.
Une douleur généralisée ou localisée a été observée chez 16,5 % des patients et était sévère dans 0,8 % des cas. Une douleur au niveau de la poitrine a été rapportée chez 4,5 % des patients (0,4 % de cas sévères) sans complication cardiaque ou respiratoire.

## 4.9. SURDOSAGE

Deux observations de surdosage ont été rapportées. Dans un cas, le patient avait reçu 150 mg/m$^2$ et dans l'autre 200 mg/m$^2$ du docétaxel, en une perfusion d'une heure. Dans les deux cas, les sujets ont récupéré après une phase de neutropénie sévère, d'asthénie modérée, de réactions cutanées et de légères paresthésies.
En cas de surdosage, le patient doit être admis dans une unité spécialisée afin de surveiller étroitement les fonctions vitales. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le docétaxel. Les principales complications prévisibles se traduiraient par une myélosuppression, une neurotoxicité périphérique et une mucite.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmaco-thérapeutique : cytostatique - code ATC : L01CD.

#### 5.1.1. DONNEES PRECLINIQUES

Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. La fixation du docétaxel aux microtubules ne modifie pas le nombre de protofilaments.

*In vitro*, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.
Le docétaxel s'est révélé cytotoxique *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines ainsi que sur des cellules tumorales humaines fraîchement excisées, lors des essais clonogéniques qui ont été effectués. Le docétaxel pénètre dans les cellules à des concentrations élevées et y persiste pendant une durée prolongée. Le docétaxel s'est par ailleurs révélé actif sur beaucoup mais pas sur toutes les lignées cellulaires surexprimant la glycoprotéine-*p* codée par le gène de multirésistance.
*In vivo*, l'activité du docétaxel est indépendante des modalités d'administration et les expérimentations ont révélé un large spectre antitumoral vis-à-vis de tumeurs greffées avancées, d'origine murine ou humaine.

#### 5.1.2. DONNEES CLINIQUES

**CANCER DU SEIN**

Six études de phase II ont été conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique. Au total, 117 patientes n'avaient jamais reçu de chimiothérapie (non prétraitées) et 111 avaient reçu une chimiothérapie antérieure (prétraitées), dont 83 ont connu une progression de leur maladie pendant le traitement par anthracycline (anthracycline-résistantes). Dans ces études cliniques, le docétaxel a été administré à la dose de 100 mg/m$^2$ en une perfusion d'une heure toutes les 3 semaines.

Le pourcentage de réponse globale (RG) était de 56 % chez les patientes résistantes aux anthracyclines avec un taux de réponse complète (RC) de 4,4 %. Un pourcentage de RG de 46 % a été observé chez les patientes réfractaires aux anthracyclines avec un taux de RC de 7,3 %. La durée de réponse médiane était de 27 semaines chez les patientes résistantes aux anthracyclines. La durée moyenne de la réponse a été de 27 semaines chez les patientes résistantes aux anthracyclines et de 28 semaines chez les patientes réfractaires aux anthracyclines. La survie médiane était de 11 mois chez les patientes résistantes aux anthracyclines.

Le pourcentage de réponses était élevé chez les patientes présentant des métastases viscérales, 53,1 % chez 49 patientes résistantes aux anthracyclines.

Chez les patientes résistantes aux anthracyclines, un taux de réponse significatif de 40 % a été observé chez les patientes présentant des métastases hépatiques et un taux de réponse de 63,2 % a été observé chez les patients présentant des tumeurs des tissus mous.

Cependant, en raison du manque de données d'essais cliniques randomisés comparatifs, le rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi.

## 5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel ont été évalués chez des patients cancéreux après administration d'une dose de 20 à 115 mg/m$^2$, dans des essais de phase I. La cinétique du docétaxel est indépendante de la dose et correspond à un modèle à trois compartiments, avec des demi-vies de 4 mn, 36 mn et 11,1 heures pour les phases $\alpha$, ß et $\gamma$, respectivement. La diminution rapide initiale reflète la distribution vers les compartiments périphériques et la phase tardive est due en partie à une sortie relativement lente de ces compartiments. Après administration d'une dose de 100 mg/m$^2$, sous forme d'une perfusion d'une heure, la concentration plasmatique moyenne atteint 3,7 µg/ml, avec une aire sous la courbe (AUC) de 4,6 h.µg/ml. Les valeurs moyennes de la clairance totale et du volume de distribution à l'équilibre étaient respectivement égales à 21 l/h/m$^2$ et 113 l.

Les variations interindividuelles de la clairance totale étaient approximativement de 50%. Le docétaxel se lie à plus de 95% aux protéines plasmatiques.

Une étude portant sur le docétaxel marqué au $C^{14}$ a été menée chez trois sujets cancéreux. Le docétaxel a été éliminé en sept jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butylique. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75 % de la radioactivité administrée. Environ 80 % de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée sur une population de 577 patients. Les paramètres pharmacocinétiques estimés à l'aide du modèle étaient très proches de ceux qui avaient été déduits des essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques du docétaxel n'ont pas varié en fonction de l'âge ni du sexe. Chez quelques sujets (n = 23) présentant une élévation modérée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT ($\geq$ 1,5 fois la LSN) et des taux de phosphatases alcalines (> 2,5 fois la LSN), la clairance corporelle totale moyenne a diminué de 27 % (cf. **"POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION"**). La clairance du docétaxel n'était pas modifiée chez les sujets présentant une rétention hydrique faible à modérée et il n'y a aucune donnée disponible chez les sujets ayant une rétention hydrique sévère.

## 5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Le potentiel carcinogène du docétaxel n'a pas été étudié.

Le docétaxel s'est révélé mutagène dans les tests du micronoyau et d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO-$K_1$ ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Ni le test d'Ames ni l'essai de mutation génique CHO/HGPRT n'ont mis en évidence un effet mutagène du produit. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique du docétaxel.

Des anomalies portant sur les testicules ont été observées dans les études chez les rongeurs et suggèrent que le docétaxel pourrait altérer la fertilité chez l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. EXCIPIENTS

Chaque ml de solution de docétaxel contient 40 mg de docétaxel anhydre et 1040 mg de polysorbate 80 et chaque ml de solvant contient 13% d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

### 6.2. INCOMPATIBILITES

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour.

### 6.3. DUREE DE CONSERVATION

Les flacons de TAXOTERE® préparation à diluer pour usage parentéral doivent être conservés au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Dans ces conditions, la durée de conservation est de 15 mois pour TAXOTERE® 80 mg. La congélation n'a pas d'effet néfaste sur le produit.

### 6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur et à l'abri de la lumière.

### 6.5. NATURE ET CONTENANCE DU RECIPIENT

**FLACON DE TAXOTERE 80 mg :**
Le flacon de TAXOTERE 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique rouge.
Le flacon de TAXOTERE 80 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.
Chaque flacon de TAXOTERE 80 mg contient 2,36 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 94,4 mg de docétaxel. Ce volume a été établi pendant le développement de TAXOTERE pour compenser les pertes liquidiennes pendant la préparation du prémélange dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur la paroi du flacon et "au volume mort". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de TAXOTERE que le volume minimal extractible de prémélange de 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel, ce qui correspond à la quantité indiquée de 80 mg par flacon.

**FLACON DE SOLVANT POUR TAXOTERE 80 mg**
Le flacon de solvant pour TAXOTERE 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique translucide.
La composition du solvant pour TAXOTERE est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans l'eau pour préparations injectables. Chaque flacon de solvant pour TAXOTERE 80 mg contient 7,33 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de TAXOTERE 80 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au flacon de TAXOTERE assure au prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

**TAXOTERE (docétaxel) 80 mg**
Chaque boîte contient un flacon unidose de TAXOTERE (docétaxel) équivalent à 80 mg de docétaxel (anhydre) dans 2 ml de polysorbate 80 (rempli à 94,4 mg/2,36 ml) et un flacon de solvant pour TAXOTERE unidose contenant 7,33 ml d'une solution à 13 % m/m d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

## 6.6. MODE D'EMPLOI ET INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION

**RECOMMANDATION POUR UNE MANIPULATION SURE**

TAXOTERE® est un agent antinéoplasique et, comme tous les autres composés potentiellement toxiques, doit être manipulé et préparé avec précautions. L'emploi de gants est recommandé.

En cas de contact cutané avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de rincer immédiatement et soigneusement la peau à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la préparation à diluer, le prémélange ou la solution à perfuser, il convient de laver immédiatement la région souillée, à grande eau.

**PREPARATION DU TAXOTERE®**

**a) Préparation du prémélange de TAXOTERE®(10 mg de docétaxel/ml)**

Sortir du réfrigérateur le nombre requis de boîtes de TAXOTERE® et laisser reposer pendant 5 minutes.

Pour chaque flacon de TAXOTERE® extraire la totalité du solvant correspondant au flacon de TAXOTERE® à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de façon aseptique.
Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon de TAXOTERE® correspondant.

Enlever la seringue et l'aiguille et agiter manuellement le mélange pendant 15 secondes.

Laisser reposer le flacon de solution de prémélange pendant 5 minutes et vérifier ensuite que la solution est claire et limpide. (La formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la composition du médicament).

La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et est stable 8 heures au réfrigérateur ou à température ambiante.

**b) Préparation de la solution à perfuser**

Plus d'un flacon de prémélange peut être nécessaire pour obtenir la dose prescrite à un patient. En tenant compte de la posologie requise pour le patient exprimée en mg, extraire de façon aseptique, le volume correspondant de solution de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel du nombre appropriée de flacons de solution de prémélange à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille. Par exemple une posologie de 140 mg en docétaxel demandera 14 ml de solution de prémélange.

Injecter la quantité de volume de la solution de prémélange dans une poche ou un flacon pour perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5 % soit une solution de chlorure à 0,9 %. Si une dose supérieure à 240 mg en docétaxel est nécessaire, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion de sorte qu'une concentration en docétaxel de 0,9 mg/ml ne soit pas dépassée.

Mélanger manuellement la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle.

La solution à perfuser de TAXOTERE® doit être administrée dès que possible, de façon aseptique, après sa préparation en perfusion d'une heure, à température ambiante et dans les conditions normales de lumière.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de TAXOTERE® doivent être contrôlées visuellement avant toute utilisation et les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

**ELIMINATION DES DECHETS**

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de TAXOTERE® doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/95/002/002

## 9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT

27 novembre 1995

## 10. DATE DE LA REVISION DU TEXTE

ANNEXE II

**ANNEXE III**
**ETIQUETAGE ET NOTICES**

## A- ETIQUETAGE

**CONDITIONNEMENT**
**ETUI de TAXOTERE® 20 mg, préparation à diluer pour usage parentéral et solvant**

***Face 1***

**TAXOTERE®(docétaxel) 20 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral.

A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

***Face 2***

**TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**
Préparation à diluer pour usage parentéral
20 mg de docétaxel dans 0,5 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 23,6 mg/0,59 ml

**SOLVANT pour TAXOTERE®**
13 % (m/m) éthanol dans l'eau pour préparations injectables
rempli à 1,83 ml

Médicament sur prescription médicale.

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques

ATTENTION : La dilution de la préparation à diluer de TAXOTERE® nécessite l'utilisation de la totalité du contenu du flacon de solvant
Se référer au guide de préparation joint

Flacon à usage unique - Eliminer de façon appropriée, les produits inutilisés
Ne pas laisser à la portée des enfants

A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive

Fabriqué par :
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

Logo Rhône- Poulenc Rorer.

***Face 3***

**TAXOTERE®(docétaxel) 20 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral

Autorisation N° : EU/1/95/002/001

***Face 4***

**TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral

***Face 5***

**TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral:

***Face 6***

Lot n° :
Date d'expiration :

**BARQUETTE THERMOFORMEE TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**

**TAXOTERE® 20 mg**

**TAXOTERE®**
**(docétaxel) 20 mg**

**SOLVANT pour**
**TAXOTERE®**

ATTENTION : Obligations pour la dilution
Se référer au guide de préparation joint
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**ETIQUETTES**

**TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**

**TAXOTERE® 20 mg**

TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg
Préparation à diluer pour usage parentéral
20 mg de docétaxel dans 0,5 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 23,6 mg/0,59 ml

ATTENTION **:** Obligations pour la dilution
Se référer au guide de préparation joint.
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**SOLVANT**

**SOLVANT pour TAXOTERE® 20 mg**
13% (m/m) éthanol dans l'eau pour préparations injectables
rempli à 1,83 ml

Se référer au guide de préparation joint
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C), à l'abri de la lumière vive.

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**CONDITIONNEMENT**
**ETUI de TAXOTERE® 80 mg, préparation à diluer pour usage parentéral et solvant**

***Face 1***

**TAXOTERE®(docétaxel) 80 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral.

A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

***Face 2***

**TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**
Préparation à diluer pour usage parentéral
80 mg de docétaxel dans 2 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 94,4 mg/2,36 ml.

**SOLVANT pour TAXOTERE®**
13 % (m/m) éthanol dans l'eau pour préparations injectables
rempli à 7,33 ml

Médicament sur prescription médicale

A administrer sous contrôle d'un spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation de cytostatiques

ATTENTION : La dilution de la préparation à diluer de TAXOTERE® nécessite l'utilisation de la totalité du contenu du flacon de solvant
Se référer au guide de préparation joint

Flacon à usage unique - Eliminer de façon appropriée, les produits inutilisés
Ne pas laisser à la portée des enfants

A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive.

Fabriqué par :
Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France

Logo Rhône- Poulenc Rorer.

***Face 3***

**TAXOTERE®(docétaxel) 80 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral

Autorisation N° : EU/1/95/002/002

***Face 4***

**TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral

***Face 5***

**TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**

Préparation à diluer pour usage parentéral:

***Face 6***

Lot n° :
Date d'expiration :

**BARQUETTE THERMOFORMEE - TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**

**TAXOTERE® 80 mg**

**TAXOTERE®**
**(docétaxel) 80 mg**

**SOLVANT pour TAXOTERE®**

ATTENTION : Obligations pour la dilution
Se référer au guide de préparation joint
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**ETIQUETTES**

**TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**

**TAXOTERE® 80 mg**

TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg
Préparation à diluer pour usage parentéral
80 mg de docétaxel dans 2 ml de polysorbate 80 (40 mg/ml)
rempli à 94,4 mg/2,36 ml

ATTENTION **:** Obligations pour la dilution
Se référer au guide de préparation joint
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**SOLVANT**

**SOLVANT pour TAXOTERE® 80 mg**
13% (m/m) éthanol dans l'eau pour préparations injectables,
rempli à 7,33 ml.

Se référer au guide de préparation joint
A conserver au réfrigérateur (+ 2° C à + 8° C) à l'abri de la lumière vive.

Logo Rhône-Poulenc Rorer

**B- NOTICES**

**NOTICE D'INFORMATION POUR TAXOTERE® (docétaxel) 20 mg**

---

*Veuillez lire cette notice attentivement, il s'agit d'un résumé de l'information concernant TAXOTERE® (docétaxel) qui pourrait être important pour vous.*
*Si vous avez des questions, ou n'êtes par certain de ce que vous devez faire avec votre traitement, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou le pharmacien hospitalier.*
*Garder cette notice dans un endroit sûr, vous pourriez avoir besoin de vous y référer à nouveau.*

## 1. QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE TAXOTERE®?

**Qu'est TAXOTERE® ?**

Le principe actif de TAXOTERE® est le docétaxel, une substance tirée des aiguilles de l'if. Le docétaxel appartient au groupe des agents cytotoxiques appelé les taxoïdes.

**Qui commercialise TAXOTERE®?**

TAXOTERE® est commercialisé par:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

**Qui fabrique TAXOTERE®?**

Le fabricant de TAXOTERE® est :

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

## 2. DANS QUEL CAS EST UTILISÉ TAXOTERE®

TAXOTERE® est prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein.

## 3. COMMENT L'EFFICACITÉ DU TAXOTERE® A T'ELLE ÉTÉ DÉMONTRÉE?

L'efficacité du TAXOTERE® a été démontrée chez des patientes qui avaient reçu un traitement antérieur pour cancer du sein. Cependant, des études le comparant à d'autres médicaments n'ont pas encore été achevées.

## 4. DANS QUEL CAS NE PAS UTILISER TAXOTERE®?

TAXOTERE® ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère à TAXOTERE® ou au polysorbate 80 qui est contenu dans le produit.

- Le nombre de vos globules blancs est trop bas.

- Vous avez une insuffisance hépatique sévère.

- Vous êtes enceinte ou allaitez.

## 5. QUE DEVEZ-VOUS FAIRE AVANT DE RECEVOIR UNE PERFUSION DE TAXOTERE®?

Vous aurez des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du TAXOTERE® avant chaque administration.
Il vous sera demandé de prendre des comprimés de stéroïde un jour avant l'administration de TAXOTERE® et de continuer pendant 4 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de TAXOTERE® en particulier réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

## 6. QUE DEVEZ-VOUS SAVOIR CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE TAXOTERE®?

TAXOTERE® vous sera administré en perfusion dans une de vos veines. L'injection durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

La dose administrée dépend de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètre carré ($m^2$). La dose habituelle de TAXOTERE® est de 100 $mg/m^2$.

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

**VOTRE MÉDECIN POURRA CHANGER LA POSOLOGIE ET LA FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION EN FONCTION DES RÉSULTATS DES ANALYSES SANGUINES, DE VOTRE ÉTAT GÉNÉRAL ET DE VOTRE RÉPONSE AU TAXOTERE®.**

**SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT, N'HÉSITEZ PAS À LES POSER À VOTRE MÉDECIN, INFIRMIÈRE OU PHARMACIEN HOSPITALIER.**

## 7. TAXOTERE® PEUT-IL ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ?

Il n'est pas recommandé d'utiliser un autre médicament sans en parler à votre médecin car il pourrait y avoir des interactions entre TAXOTERE® et d'autres médicaments.

Prévenez votre médecin si vous prenez un médicament qui vous a été prescrit ou que vous avez acheté sans prescription.

## 8. TAXOTERE® PEUT-IL ÊTRE ADMINISTRÉ PENDANT LA GROSSESSE OU L'ALLAITEMENT ?

TAXOTERE® **NE DOIT PAS** vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de TAXOTERE®. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.
Vous **NE DEVEZ PAS** allaiter pendant la durée du traitement par TAXOTERE®.

**SI VOUS ENVISAGEZ UNE GROSSESSE OU SI VOUS SOUHAITEZ ALLAITER, PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN.**

## 9. POUVEZ-VOUS CONDUIRE OU UTILISER UNE MACHINE SI VOUS ÊTES TRAITÉ PAR TAXOTERE®?

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de TAXOTERE® sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

## 10. TAXOTERE® A-T-IL DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Vous devez être informé que comme les autres médicaments, TAXOTERE® provoque des effets indésirables. Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices de votre traitement.

**A l'hôpital, pendant la perfusion de TAXOTERE®, les effets suivants peuvent survenir:**

- des réactions allergiques caractérisées par un ou plusieurs des effets suivants: bouffées de chaleur, rougeur de la peau sur votre corps, prurit, constriction thoracique, douleur dorsale ; difficulté de respiration, fièvre ou frissons. Votre état sera surveillé de près pendant le traitement.

**SIGNALER IMMÉDIATEMENT À VOTRE MÉDECIN SI VOUS AVEZ UN EFFET INDÉSIRABLE.**

**Entre 2 perfusions de TAXOTERE®, les effets suivants peuvent survenir:**

- diminution du nombre de globules rouges ou de globules blancs qui jouent un rôle important contre les infections et des plaquettes, augmentation des enzymes du foie (d'où l'utilité d'examens réguliers sanguins).
- fièvre (augmentation de la température). En cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement.
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds, qui peuvent faire desquamer votre peau ; changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller.
- gonflement des mains, pieds, jambes ou prise de poids.
- une sensation d'engourdissement ou de fourmillements ou de douleurs des articulations ou des muscles, faiblesse.
- troubles de la digestion incluant vomissements et diarrhée, plaies dans la bouche.
- perte temporaire des cheveux. Après votre traitement, la repousse des cheveux se fera normalement.
- diminution de la pression sanguine, battement du coeur irrégulier ou rapide.
- douleur, rougeur, sécheresse de la peau, phlébite (inflammation de la veine) et gonflement au point de perfusion.
- fatigue.

**SI VOUS SOUFFREZ D'UN OU DE PLUSIEURS DE CES SYMPTÔMES, IL EST TRÈS**

**IMPORTANT D'EN INFORMER VOTRE MÉDECIN.**

**SIGNALER À VOTRE MÉDECIN POUR AVIS TOUT EFFET SECONDAIRE QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.**

## 11. QUAND CETTE NOTICE A-T'ELLE ÉTÉ RÉVISÉE ?

**Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.**

**Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.**

□□□

**Belgique/ Belgien/ België**
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

**España**
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

**Republic of Ireland**
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

**Nederland**
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

**Suomi/ Finland**
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

**Danmark**
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

**France**
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

**Italia**
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

**Österreich**
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

**Sverige**
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

**Deutschland**
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□

☎ (30)( 1) 6546222

**Luxembourg**
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)( 2) 529 4611

**Portugal**
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

**United Kingdom**
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

**GUIDE DE PREPARATION DE TAXOTERE® 20 mg**
**PRÉPARATION À DILUER POUR USAGE PARENTÉRAL ET SOLVANT POUR TAXOTERE®**

---

**IL EST IMPORTANT QUE VOUS LISIEZ LA TOTALITÉ DE CETTE PROCÉDURE AVANT LA PRÉPARATION OU DU PRÉMÉLANGE DE TAXOTERE® OU DE LA SOLUTION POUR PERFUSION DE TAXOTERE®.**

## 1. COMPOSITION

TAXOTERE®, préparation à diluer pour usage parentéral est une solution visqueuse limpide, jaune à jaune-marron contenant 40 mg/ml de docétaxel (anhydre) dans du polysorbate 80.

Le solvant de TAXOTERE® est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

## 2. PRESENTATIONS

TAXOTERE® est disponible en flacons unidose.

Chaque boîte contient un flacon de TAXOTERE® (20 mg) et un flacon correspondant de solvant pour TAXOTERE® dans une barquette thermoformée.

Les flacons de TAXOTERE® doivent être conservés au réfrigérateur et protégés de la lumière vive.

La durée de conservation dans ces conditions est de 12 mois pour TAXOTERE® 20 mg.

### 2.1. Flacon de TAXOTERE® 20 mg

- Le flacon de TAXOTERE® 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique vert.
- Le flacon de TAXOTERE® 20 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.
- Chaque flacon de TAXOTERE® 20 mg contient 0,59 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 23,6 mg de docétaxel. Ce volume a été établi au cours du développement du TAXOTERE® pour compenser les pertes lors de la préparation du prémélange (cf. section 3) dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur les parois du flacon et aux "volumes morts". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de TAXOTERE® que le volume minimal extractible de prémélange de 2 ml contient 10 mg/ml de docétaxel ce qui correspond à la quantité indiquée de 20 mg par flacon.

### 2.2. Flacon de solvant pour TAXOTERE® 20 mg :

- Le flacon de solvant pour TAXOTERE® 20 mg est un flacon en verre incolore de 7 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique translucide.
- La composition du solvant de TAXOTERE® est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans l'eau pour préparations injectables.
- Chaque flacon de solvant pour TAXOTERE® contient 1,83 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de TAXOTERE® 20 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au contenu du flacon de TAXOTERE® 20 mg assure pour le prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

## 3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

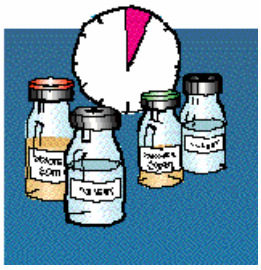
TAXOTERE® est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de TAXOTERE®. L'utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact cutané par la préparation à diluer de TAXOTERE®, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon.
En cas de contact avec une muqueuse par la préparation à diluer, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

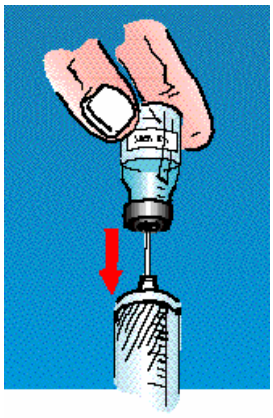
## 4. PREPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

### 4.1 Préparation de la solution de prémélange de TAXOTERE® (10 mg de docétaxel /ml).

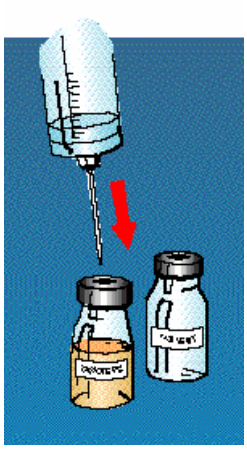
**4.1.1** Sortir du réfrigérateur le nombre nécessaire de boîtes de TAXOTERE® et les laisser reposer à température ambiante pendant 5 minutes.



**4.1.2** Extraire la **totalité** du contenu du flacon de solvant pour TAXOTERE® de façon aseptique en utilisant une seringue munie d'une aiguille.



**4.1.3** Injecter la **totalité** du contenu de la seringue dans le flacon de TAXOTERE® correspondant.

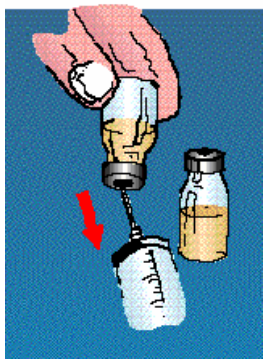


**4.1.4** Sortir l'aiguille et la seringue et agiter manuellement le mélange pendant 15 secondes.

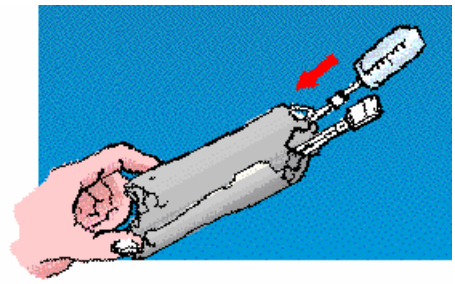
**4.1.5** Laisser reposer le flacon de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante et ensuite vérifier que la solution est homogène et claire (la formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la formule du produit). La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et est stable 8 heures au réfrigérateur ou à température ambiante.

## 4.2 PREPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION

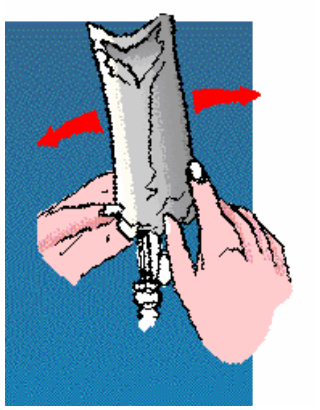
**4.2.1** Plusieurs flacons de prémélange peuvent être nécessaires pour obtenir **la dose prescrite** à un patient. En tenant compte de la dose prescrite exprimée en mg, prélever, de façon aseptique, à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille, le volume **correspondant** de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel, à partir du nombre approprié de flacons de prémélange. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 14 ml de solution de prémélange de docétaxel.



**4.2.2** Injecter le volume de prémélange à administrer dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5 % soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Si une quantité supérieure à 240 mg de docétaxel doit être administrée, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion, de façon à ce qu'une concentration de 0,9 mg/ml en docétaxel ne soit pas dépassée.



**4.2.3** Mélanger la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle



**4.2.4** La solution à perfuser de TAXOTERE® doit être administrée de façon aseptique dès que possible après la préparation en perfusion veineuse d'une heure à température ambiante et dans les conditions normales de lumière.

**4.2.5** Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de TAXOTERE® doivent être contrôlées de façon visuelle avant leur utilisation, toutes les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

## 5. ELIMINATION DES DECHETS

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de TAXOTERE® doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.

**NOTICE D'INFORMATION POUR TAXOTERE® (docétaxel) 80 mg**

---

*Veuillez lire cette notice attentivement, il s'agit d'un résumé de l'information concernant TAXOTERE® (docétaxel) qui pourrait être important pour vous.*
*Si vous avez des questions, ou n'êtes par certain de ce que vous devez faire avec votre traitement, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou le pharmacien hospitalier.*
*Garder cette notice dans un endroit sûr, vous pourriez avoir besoin de vous y référer à nouveau.*

## 1. QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DE TAXOTERE®?

**Qu'est TAXOTERE® ?**

Le principe actif de TAXOTERE® est le docétaxel, une substance tirée des aiguilles de l'if. Le docétaxel appartient au groupe des agents cytotoxiques appelé les taxoïdes.

**Qui commercialise TAXOTERE®?**

TAXOTERE® est commercialisé par:

Rhône-Poulenc Rorer S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
France.

**Qui fabrique TAXOTERE®?**

Le fabricant de TAXOTERE® est :

Rhône-Poulenc Rorer
Rainham Road South
Dagenham
Essex RM10 7XS
Grande-Bretagne

## 2. DANS QUEL CAS EST UTILISÉ TAXOTERE®

TAXOTERE® est prescrit par votre médecin pour le traitement du cancer du sein.

## 3. COMMENT L'EFFICACITÉ DU TAXOTERE® A T'ELLE ÉTÉ DÉMONTRÉE?

L'efficacité du TAXOTERE® a été démontrée chez des patientes qui avaient reçu un traitement antérieur pour cancer du sein. Cependant, des études le comparant à d'autres médicaments n'ont pas encore été achevées.

## 4. DANS QUEL CAS NE PAS UTILISER TAXOTERE®?

TAXOTERE® ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère à TAXOTERE® ou au polysorbate 80 qui est contenu dans le produit.
- Le nombre de vos globules blancs est trop bas.
- Vous avez une insuffisance hépatique sévère.

- Vous êtes enceinte ou allaitez.

## 5. QUE DEVEZ-VOUS FAIRE AVANT DE RECEVOIR UNE PERFUSION DE TAXOTERE®?

Vous aurez des examens sanguins pour vérifier que vous avez assez de globules sanguins et une fonction hépatique suffisante pour pouvoir recevoir du TAXOTERE® avant chaque administration.
Il vous sera demandé de prendre des comprimés de stéroïde un jour avant l'administration de TAXOTERE® et de continuer pendant 4 jours après l'administration afin de minimiser certains effets non souhaités qui peuvent survenir après la perfusion de TAXOTERE® en particulier réactions allergiques et rétention hydrique (gonflement des mains, des pieds, des jambes ou prise de poids).

## 6. QUE DEVEZ-VOUS SAVOIR CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE TAXOTERE®?

TAXOTERE® vous sera administré en perfusion dans une de vos veines. L'injection durera environ 1 heure pendant laquelle vous serez à l'hôpital.

La dose administrée dépend de votre poids et de votre état général. Votre médecin calculera votre surface corporelle en mètre carré ($m^2$). La dose habituelle de TAXOTERE® est de 100 $mg/m^2$.

Vous recevrez habituellement votre perfusion toutes les 3 semaines.

**VOTRE MÉDECIN POURRA CHANGER LA POSOLOGIE ET LA FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION EN FONCTION DES RÉSULTATS DES ANALYSES SANGUINES, DE VOTRE ÉTAT GÉNÉRAL ET DE VOTRE RÉPONSE AU TAXOTERE®.**

**SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT, N'HÉSITEZ PAS À LES POSER À VOTRE MÉDECIN, INFIRMIÈRE OU PHARMACIEN HOSPITALIER.**

## 7. TAXOTERE® PEUT-IL ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ?

Il n'est pas recommandé d'utiliser un autre médicament sans en parler à votre médecin car il pourrait y avoir des interactions entre TAXOTERE® et d'autres médicaments.

Prévenez votre médecin si vous prenez un médicament qui vous a été prescrit ou que vous avez acheté sans prescription.

## 8. TAXOTERE® PEUT-IL ÊTRE ADMINISTRÉ PENDANT LA GROSSESSE OU L'ALLAITEMENT ?

TAXOTERE® **NE DOIT PAS** vous être administré si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être. Vous devez prendre des mesures contraceptives adéquates pendant le traitement et les poursuivre au moins 3 mois après la fin de l'administration de TAXOTERE®. Si vous veniez à être enceinte pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin.
Vous **NE DEVEZ PAS** allaiter pendant la durée du traitement par TAXOTERE®.

**SI VOUS ENVISAGEZ UNE GROSSESSE OU SI VOUS SOUHAITEZ ALLAITER, PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN.**

## 9. POUVEZ-VOUS CONDUIRE OU UTILISER UNE MACHINE SI VOUS ÊTES TRAITÉ PAR TAXOTERE®?

Il n'y a aucune raison pour que vous ne puissiez pas conduire entre deux cures de TAXOTERE® sauf si vous avez des vertiges ou si vous ne vous sentez pas sûr de vous.

## 10. TAXOTERE® A-T-IL DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Vous devez être informé que comme les autres médicaments, TAXOTERE® provoque des effets indésirables. Votre médecin vous en parlera et vous expliquera les risques et bénéfices de votre traitement.

**A l'hôpital, pendant la perfusion de TAXOTERE®, les effets suivants peuvent survenir:**

- des réactions allergiques caractérisées par un ou plusieurs des effets suivants: bouffées de chaleur, rougeur de la peau sur votre corps, prurit, constriction thoracique, douleur dorsale ; difficulté de respiration, fièvre ou frissons. Votre état sera surveillé de près pendant le traitement.

**SIGNALER IMMÉDIATEMENT À VOTRE MÉDECIN SI VOUS AVEZ UN EFFET INDÉSIRABLE.**

**Entre 2 perfusions de TAXOTERE®, les effets suivants peuvent survenir:**

- diminution du nombre de globules rouges ou de globules blancs qui jouent un rôle important contre les infections et des plaquettes, augmentation des enzymes du foie (d'où l'utilité d'examens réguliers sanguins).
- fièvre (augmentation de la température). En cas de fièvre, vous devez appeler votre médecin immédiatement.
- rougeur et gonflement des paumes de vos mains ou des plantes de vos pieds, qui peuvent faire desquamer votre peau ; changement de la couleur de vos ongles qui ensuite peuvent se décoller.
- gonflement des mains, pieds, jambes ou prise de poids.
- une sensation d'engourdissement ou de fourmillements ou de douleurs des articulations ou des muscles, faiblesse.
- troubles de la digestion incluant vomissements et diarrhée, plaies dans la bouche.
- perte temporaire des cheveux. Après votre traitement, la repousse des cheveux se fera normalement.
- diminution de la pression sanguine, battement du coeur irrégulier ou rapide.
- douleur, rougeur, sécheresse de la peau, phlébite (inflammation de la veine) et gonflement au point de perfusion.
- fatigue.

**SI VOUS SOUFFREZ D'UN OU DE PLUSIEURS DE CES SYMPTÔMES, IL EST TRÈS IMPORTANT D'EN INFORMER VOTRE MÉDECIN.**

**SIGNALER À VOTRE MÉDECIN POUR AVIS TOUT EFFET SECONDAIRE QUI NE SERAIT**

**PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.**

## 11. QUAND CETTE NOTICE A-T'ELLE ÉTÉ RÉVISEE ?

**Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes De kontakte den lokale filial af Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**For any information about this medicinal product, please contact your local representative of Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Saadaksesi lisätietoja tästä lääkevaimisteesta ota yhteyttä Rhône-Poulenc Rorer S.A.:n paikalliseen edustajaan.**

**Pour toute information concernant ce médicament, merci de contacter le représentant dans votre pays de Rhône-Poulenc Rorer S.A.**

**Bei Anfragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an Ihre Rhône-Poulenc Rorer S.A. Landesvertretung.**

□□□

**Belgique/ Belgien/ België**
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)(2) 529 4611

**España**
Avenida de Leganés, 62
Apartado 196
28925 Alcorcón (Madrid)

☎ (34)(1) 685 82 00

**Republic of Ireland**
14 Deansgrange Industrial Estate
Blackrock
Co Dublin

☎ (353)(1) 289 8437

**Nederland**
Bovenkerkerweg 6-8
1185 XE Amstelveen

☎ (31)(020) 547 39 22

**Suomi/ Finland**
Maistraatinportti 4 A
PL 96
FIN-00241 Helsinki

☎ (358) (9) 0 476 3800

**Danmark**
Topstykket 12
3460 Birkerød

☎ (45) 42 81 28 88

**France**
159 avenue Achille Peretti
92200 Neuilly sur Seine

☎ (33)(1) 40 88 84 44

**Italia**
Via G.G. Winckelmann, 2
20146 Milano

☎ (39)(2) 9610 1

**Österreich**
Grinzinger Allee 18-20
A-1190 Wien

☎ (43)(0 222) 1 318 4060-0

**Sverige**
Rundgången 26
Box 33
S-250 53 Helsingborg

☎ (46)(0) 42 25 34 00

**Deutschland**
Nattermannallee 1
50829 Köln

☎ (49) (0) 221 509 2046

□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□

☎ (30)( 1) 6546222

**Luxembourg**
Boulevard Sylvain Dupuislaan 243 b.3
Bruxelles 1070 Brussel

☎ (32)( 2) 529 4611

**Portugal**
Centro Empresarial Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca, Torre A, r/c B
1600 Lisboa

☎ (351)(1) 721 55 01

**United Kingdom**
RPR House
52 St Leonard's Road
Eastbourne,
East Sussex BN21 3YG

☎ (44)(0) 1 323 417 125

**GUIDE DE PREPARATION DE TAXOTERE® 80 mg**
**PRÉPARATION À DILUER POUR USAGE PARENTÉRAL ET SOLVANT POUR TAXOTERE®**

---

**IL EST IMPORTANT QUE VOUS LISIEZ LA TOTALITÉ DE CETTE PROCÉDURE AVANT LA PRÉPARATION OU DU PRÉMÉLANGE DE TAXOTERE® OU DE LA SOLUTION POUR PERFUSION DE TAXOTERE®.**

## 1. COMPOSITION

TAXOTERE®, préparation à diluer pour usage parentéral est une solution visqueuse limpide, jaune à jaune-marron contenant 40 mg/ml de docétaxel (anhydre) dans du polysorbate 80.

Le solvant de TAXOTERE® est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans de l'eau pour préparations injectables.

## 2. PRESENTATIONS

TAXOTERE® est disponible en flacons unidose.

Chaque boîte contient un flacon de TAXOTERE® (80 mg) et un flacon correspondant de solvant pour TAXOTERE® dans une barquette thermoformée.

Les flacons de TAXOTERE® doivent être conservés au réfrigérateur et protégés de la lumière vive.

La durée de conservation dans ces conditions est de 15 mois pour TAXOTERE® 80 mg.

### 2.1. Flacon de TAXOTERE® 80 mg

- Le flacon de TAXOTERE® 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique rouge.
- Le flacon de TAXOTERE® 80 mg contient une solution de docétaxel dans du polysorbate 80 à la concentration de 40 mg/ml.
- Chaque flacon de TAXOTERE® 80 mg contient 2,36 ml de solution à 40 mg/ml de docétaxel équivalent à 94,4 mg de docétaxel. Ce volume a été établi au cours du développement du TAXOTERE® pour compenser les pertes lors de la préparation du prémélange (cf. section 3) dues à la formation de mousse, à l'adhésion sur les parois du flacon et aux "volumes morts". Ce surremplissage permet d'assurer qu'après dilution avec la totalité du flacon de solvant accompagnant le flacon de TAXOTERE® que le volume minimal extractible de prémélange de 8 ml contient 10 mg/ml de docétaxel ce qui correspond à la quantité indiquée de 80 mg par flacon.

### 2.2. Flacon de solvant pour TAXOTERE® 80 mg :

- Le flacon de solvant pour TAXOTERE® 80 mg est un flacon en verre incolore de 15 ml avec un bouchon recouvert d'une capsule en plastique translucide.
- La composition du solvant de TAXOTERE® est une solution à 13 % m/m d'éthanol dans l'eau pour préparations injectables.
- Chaque flacon de solvant pour TAXOTERE® contient 7,33 ml de solvant. Ce volume a été établi sur la base du contenu réel des flacons de TAXOTERE® 80 mg. L'ajout de la totalité du contenu du flacon de solvant au contenu du flacon de TAXOTERE® 80 mg assure pour le prémélange une concentration de 10 mg/ml en docétaxel.

## 3. RECOMMANDATIONS POUR UNE MANIPULATION SURE

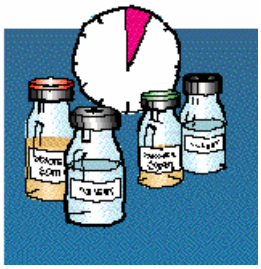
TAXOTERE® est un agent antinéoplasique et comme tous les autres composés potentiellement toxiques, des précautions doivent être prises pendant la manipulation et la préparation de la solution de TAXOTERE®. L'utilisation de gants est recommandée.

En cas de contact cutané par la préparation à diluer de TAXOTERE®, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement la peau avec de l'eau et du savon.
En cas de contact avec une muqueuse par la préparation à diluer, la solution de prémélange ou la solution pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement à grande eau la muqueuse contaminée.

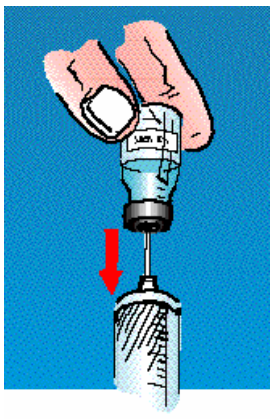
## 4. PREPARATION POUR L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE

### 4.1 Préparation de la solution de prémélange de TAXOTERE® (10 mg de docétaxel /ml).

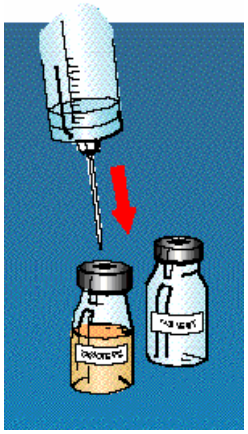
**4.1.1** Sortir du réfrigérateur le nombre nécessaire de boîtes de TAXOTERE® et les laisser reposer à température ambiante pendant 5 minutes.



**4.1.2** Extraire la **totalité** du contenu du flacon de solvant pour TAXOTERE® de façon aseptique en utilisant une seringue munie d'une aiguille.



**4.1.3** Injecter la **totalité** du contenu de la seringue dans le flacon de TAXOTERE® correspondant.

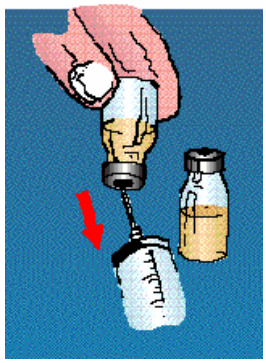


**4.1.4** Sortir l'aiguille et la seringue et agiter manuellement le mélange pendant 15 secondes.

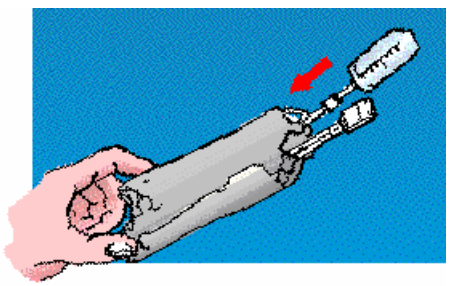
**4.1.5** Laisser reposer le flacon de prémélange pendant 5 minutes à température ambiante et ensuite vérifier que la solution est homogène et claire (la formation de mousse est normale même après 5 minutes en raison de la présence de polysorbate 80 dans la formule du produit). La solution de prémélange contient 10 mg/ml de docétaxel et est stable 8 heures au réfrigérateur ou à température ambiante.

## 4.2 PREPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION

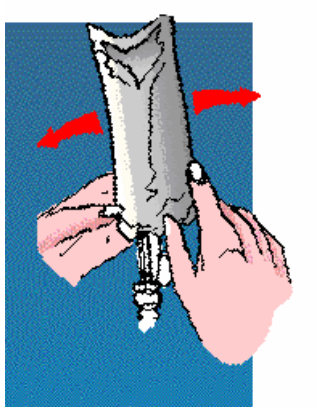
**4.2.1** Plusieurs flacons de prémélange peuvent être nécessaires pour obtenir **la dose prescrite** à un patient. En tenant compte de la dose prescrite exprimée en mg, prélever, de façon aseptique, à l'aide d'une seringue graduée munie d'une aiguille, le volume **correspondant** de prémélange contenant 10 mg/ml de docétaxel, à partir du nombre approprié de flacons de prémélange. Par exemple, une dose de 140 mg de docétaxel nécessitera 14 ml de solution de prémélange de docétaxel.



**4.2.2** Injecter le volume de prémélange à administrer dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution glucosée à 5 % soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
Si une quantité supérieure à 240 mg de docétaxel doit être administrée, utiliser une quantité plus importante de vecteur de perfusion, de façon à ce qu'une concentration de 0,9 mg/ml en docétaxel ne soit pas dépassée.



**4.2.3** Mélanger la poche ou le flacon de perfusion par rotation manuelle



**4.2.4** La solution à perfuser de TAXOTERE® doit être administrée de façon aseptique dès que possible après la préparation en perfusion veineuse d'une heure à température ambiante et dans les conditions normales de lumière.

**4.2.5** Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution de prémélange et la solution à perfuser de TAXOTERE® doivent être contrôlées de façon visuelle avant leur utilisation, toutes les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

## 5. ELIMINATION DES DECHETS

Tout le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration de TAXOTERE® doit être détruit conformément aux procédures hospitalières de traitement des déchets cytotoxiques.